

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

31

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Paul, Antoine PONTECAILLE

Né le 31 juillet 1913, à Xertigny (Vosges).

Présentée et soutenue publiquement le 4. MARS 1943 ... 19

**INTERET DU DOSAGE
DU FIBRINOGENE SANGUIN
POUR LE DIAGNOSTIC
DE L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE
(Maladie de JACCOUD-OSLER)**

Président : M. LIAN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **PONTECAILLE.**

Prénom : **Paul, Antoine.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

PONTECAILLE (Paul, Antoine). — Intérêt du dosage du fibrinogène sanguin pour le diagnostic de l'endocardite maligne lente. (Maladie de Jaccoud-Osler). — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 64 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

PONTECAILLE (Paul, Antoine). — Intérêt du dosage du fibrinogène sanguin pour le diagnostic de l'endocardite maligne lente. (Maladie de Jaccoud-Osler). — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 64 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

PONTECAILLE (Paul, Antoine). — Intérêt du dosage du fibrinogène sanguin pour le diagnostic de l'endocardite maligne lente. (Maladie de Jaccoud-Osler). — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 64 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

PONTECAILLE (Paul, Antoine). — Intérêt du dosage du fibrinogène sanguin pour le diagnostic de l'endocardite maligne lente. (Maladie de Jaccoud-Osler). — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 64 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Paul, Antoine PONTECAILLE

Né le 31 Juillet 1913, à Xertigny (Vosges).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

**INTERET DU DOSAGE
DU FIBRINOGENE SANGUIN
POUR LE DIAGNOSTIC
DE L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE
(Maladie de JACCOUD-OSLER)**

Président : M. LIAN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARRET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	DOGNON.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	JOANNON	Hygiène	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LACOMME	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LANTUEJOL	Obstétrique.	
BOULIN	Pathologie	médicale.	LAVIER	Parasitologie.	
BROUET	Pathologie	médicale.	LELONG	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
CACHERA	Pathologie	médicale.	LENEGRE	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
COSTE	Pathologie	médicale.	MARCHAL	Pathologie	médicale.
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	MOUQUIN	Pathologie	médicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Pathologie	chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.		RENARD	Ophthalmologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RICHET	Physiologie.	
DOGNON	Physique.		SICARD	Pathologie	chirurgicale.
FÈVRE	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		TURPIN	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-					
VILLARS	Anatomie	pathologique.			

Ih. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie	Pathologique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirurgicale.	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.	
			VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

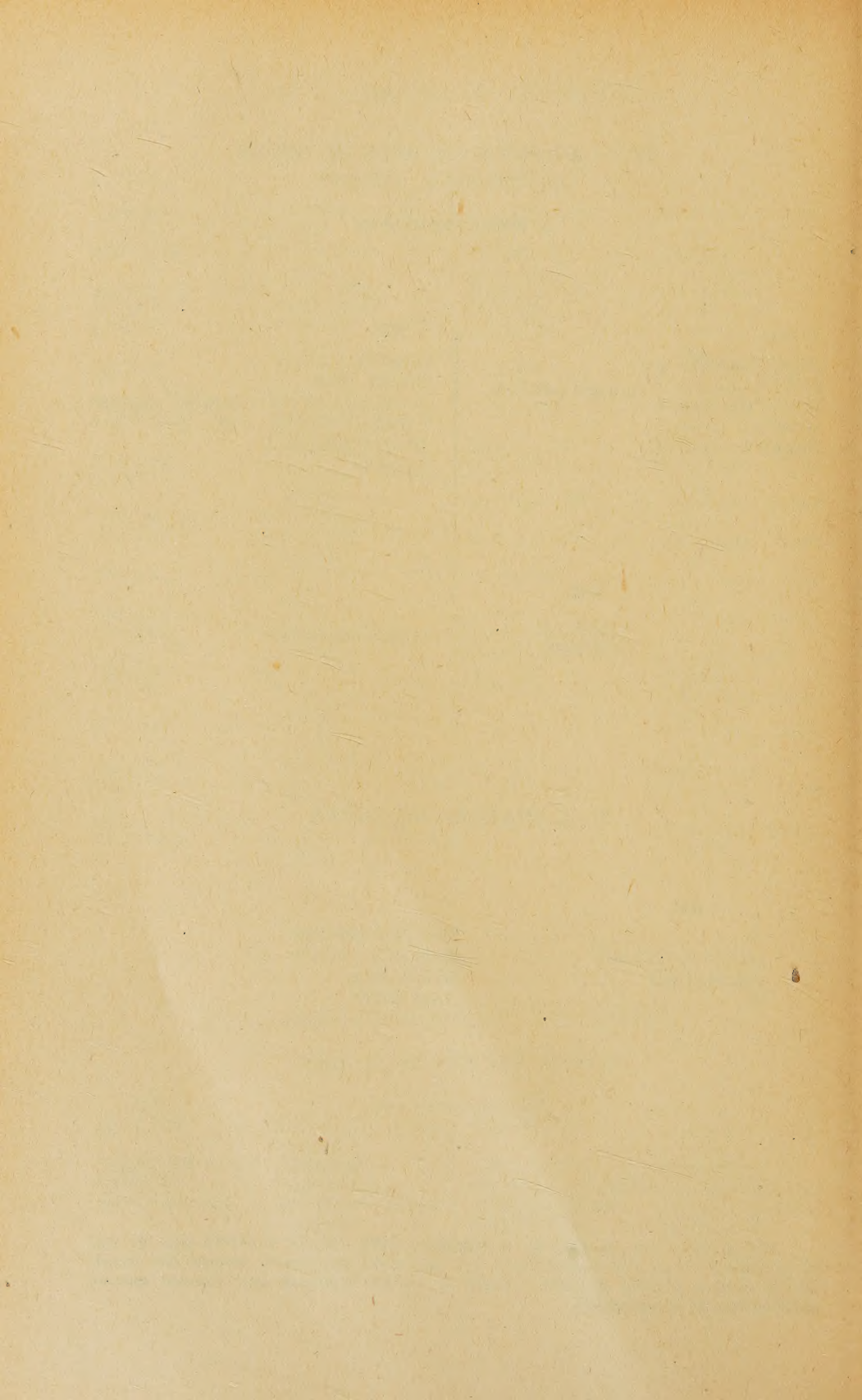
MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET .	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
H...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PERE

In Memoriam

A MA MERE

*dont l'indulgence n'a pas de limites non
plus que l'abnégation,*

*en témoignage de reconnaissance et de
profond amour filial.*

A MA FEMME BIEN-AIMEE

ET A SA MERE

Fidèles soutiens de mes efforts.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
M. LE PROFESSEUR CAMILLE LIAN

Professeur de la Chaire d'Histoire de la Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de pré-
sider cette thèse, nous a inspiré ce travail et
guidé dans son élaboration;*

*en témoignage de notre gratitude pour la
bienveillance qu'il nous a montrée;*

*en hommage à sa bonté et à sa charité
agissantes.*

A M. LE DOCTEUR J. FACQUET

Médecin des Hôpitaux

dont les conseils éclairés et la grande sollicitude ont tant simplifié notre tâche.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Si la découverte de la fibrine du sang semble due à HEWSON en 1770, il faut cependant attendre 1840 avec ANDRAL pour voir la première tentative de dosage de ce corps. Cet auteur, en effet, battant tout simplement le sang à l'aide de baguettes d'osier, recueillait la fibrine précipitée au contact de ces dernières et la pesait. Par cette méthode si rudimentaire il réussit à évaluer le taux de la fibrine à 2 gr. 50 ou 3 gr. 50 par litre de sang.

Vinrent ensuite les célèbres études de HAYEM en 1880-1881. Observant au microscope la coagulation d'une gouttelette de sang au contact d'un réactif, il notait les différents aspects présentés par la fibrine précipitée. Il distinguait deux grandes variétés : l'une où le réticulum fibrineux très épaissi formait ce qu'il appelait des « plaques phlegmasiques », indice d'un excès de fibrine dans le sang, et des plaques dites « cachectiques », où la fibrine ne formait qu'un réseau lâche et grêle. Cette technique, toute qualitative, lui permit cependant de distinguer, avec une certaine netteté, *des maladies où la fibrine est très augmentée* ou « phlegmasies », telles que pneumonie, rhumatisme arti-

culaire aigu, suppurations diverses; *d'autres affections où le taux de la fibrine n'est que moyennement élevé, notamment maladies hémorragiques* (scorbut, purpura hémorragique, hémoglobinurie, etc., à l'exception de l'hémophilie), également les ictères, cirrhoses, cholélithiases, le cancer du pancréas, etc.; enfin les cas où le taux de la fibrine est à *peine élevé ou même normal*, par exemple les *pyrexies* comme la fièvre typhoïde, les *fièvres éruptives*, scarlatine, rougeole, variole non suppurée, etc.; et les *cachexies* où le *reticulum de fibrine* présente un aspect moins granuleux et une viscosité très diminuée.

ANDRAL et HAYEM peuvent être considérés comme les deux véritables précurseurs de toutes les études sur la fibrine.

Plus récemment on mit au point d'innombrables techniques de dosage, souvent très ingénieuses. Le principe général est de rendre le sang momentanément incoagulable par un procédé quelconque, de séparer le plasma et d'y précipiter la fibrine; celle-ci isolée, purifiée et séchée par diverses méthodes est pesée directement ou dosée en azote.

Rappelons brièvement les noms les plus connus.

Vers 1897-98, en Allemagne PEIFFER emploie un sang *oxalaté*; REYE un plasma *fluoré*.

Une des techniques de DOYON (1905), célèbre pour la relation qu'il sut établir entre le fibrinogène et la glande hépatique, est extrêmement simple: le caillot *spontané* d'un

poids donné de sang est broyé soigneusement et très longuement lavé à l'eau distillée pour éliminer tous les globules des mailles de la fibrine (fibrine dite « de caillot »).

En 1911-13, les Américains CULLEN et VAN SLYKE, utilisant comme anticoagulant le *citrate de soude*, précipitent la fibrine par le chlorure de calcium et en dosent l'azote.

L'Allemand BANG vers 1920, mit au point une *micro-méthode* aussi délicate que séduisante. Recueillant de minimes échantillons de sang de 50 milligrammes sur un *papier spécial*, il en extrait la fibrine par contact avec une solution très diluée de soude et y dose l'azote.

FORSTER et WIPPLE, aux Etats-Unis en 1921, se servant de l'*oxalate de soude* et d'un réactif à base de chlorure de sodium et chlorure de calcium, ont le mérite de détruire la matière organique par calcination; les cendres obtenues représentent les éléments minéraux accessoires introduits par les réactifs, et leur poids est déduit du poids brut de la fibrine.

Citons encore: GRAM (*citrate de soude et déshydratation de la fibrine* par l'alcool absolu); HOWE 1923 (plasma citraté 0 cc. 5: microdosage *par différence* entre l'azote du plasma citraté et l'azote de ce même plasma débarrassé de sa fibrine par le sulfate de soude); ROSENFELD et WIENER (1935) employant le pouvoir anticoagulant extrêmement puissant d'un *venin* de serpent; DULIÈRE enfin, qui en octobre 1935 présenta au Congrès de Chimie

biologique de Bruxelles, un procédé à l'oxalate de soude, dont la rigueur tient surtout à une mesure extrêmement précise des volumes, et à un titrage sévère des réactifs.

Entre temps, en 1926, dans leur travail considérable sur le Rhumatisme articulaire aigu, MM. BEZANÇON, M.-P. WEILL et GUILLAUMIN indiquaient une technique réellement pratique dont voici l'essentiel :

Le sang, recueilli sur du *citrate trisodique pulvérisé*, est centrifugé; 5 cc. du plasma sont mis en contact avec une solution aqueuse de chlorure de sodium et chlorure de calcium à 10 pour 1000 de chaque; après deux heures d'étuve à 37°, le caillot de fibrine est détaché, essoré, puis lavé à l'eau distillée, puis dans une solution de chlorure de sodium à 10 %, et de nouveau à l'eau, à l'alcool et à l'éther. Enfin, séchée à l'étuve pendant deux heures la fibrine est pesée directement.

BEZANÇON et ses collaborateurs ont pu réaliser ainsi une étude très attentive de la fibrinémie dans le Rhumatisme articulaire aigu (et également quelques cas d'arthrites gonococciques) et dans la pleurésie séro fibrineuse.

LIAN et ses élèves, utilisant les techniques de SASSIER que nous exposerons plus loin, ont repris une étude d'ensemble de la question.

En 1936 tout d'abord ils communiquaient leurs résultats concernant le R.A.A., la pneumonie et quelques maladies aiguës et chroniques.

Plus récemment ils ont montré que la diminution du fibrinogène sanguin peut fournir un test d'insuffisance hépatique et aider à la différenciation des ictères par hépatite et des ictères par rétention (thèse de Mlle GAUTHIEREAU). Enfin dans ces dernières années, un certain nombre de résultats ont été colligés dans l'endocardite maligne lente. C'est l'objet de cette thèse.

De ces trois méthodes, les deux premières sont les plus rigoureuses, les écarts notés par M. SASSIER à la suite de plusieurs analyses effectuées sur le même sang ne dépassant pas 3 à 4 pour 100 pour la méthode à l'oxalate, et à peine 1 pour 100 pour la méthode au froid. On peut toutefois considérer que cette méthode au froid si remarquable de précision, d'élégance et de simplicité théorique est en réalité limitée dans ses applications, en effet il est nécessaire que la malade soit à proximité du laboratoire. Quant à la méthode à l'oxalate de potassium, elle est précise, mais nécessite, outre une calcination portant sur un poids minime de matière, deux pesées supplémentaires qui sont une complication et une perte de temps. A l'heure actuelle M. SASSIER utilise le plus souvent la dernière méthode au citrate de soude, qui sans avoir la précision des deux autres, est plus simple et plus pratique.

On abandonne 3 heures à la température du laboratoire (18 à 20°). Après un temps variable la coagulation se produit, la masse se prend en une gelée qui se détache facilement des parois du vase. Cette gelée est versée sur un carré de toile fine. On constitue alors une sorte de nouet, et l'on exprime en tordant l'étoffe. Quand tout le liquide est expulsé, on porte sous un courant d'eau, on ouvre le carré de toile : la fibrine se détache très bien sous forme d'un petit pâton élastique qu'on lave sous un filet d'eau distillée.

M. SASSIER a vérifié qu'après ce lavage le coagulum de fibrine ne contient plus de chlorures, mais renferme seulement des cristaux d'oxalate de calcium formés par suite de l'excès d'oxalate de potassium employé pour la récolte du sang.

On exprime ensuite le pâton de fibrine entre plusieurs épaisseurs de papier filtre, on le sèche pendant 6 heures à l'étuve à 110° et on le pèse. La fibrine est ensuite calcinée dans une petite capsule de platine, les cendres sont ensuite chauffées très fortement pour transformer tout l'oxalate de calcium en chaux. On pèse rapidement les cendres, de leur poids on déduit le poids correspondant d'oxalate de calcium; pour cela on multiplie le poids des cendres par 2,60 (coefficient correspondant à l'oxalate de calcium à une molécule d'eau).

Il ne reste plus qu'à déduire le poids de l'oxalate de calcium du poids du pâton de fibrine pour avoir le poids réel de fibrine contenue dans 5 cc. de plasma.

Par cette méthode plusieurs dosages effectués sur le même échantillon de sang nous ont donné des écarts ne dépassant pas 3 à 4 %.

2° METHODE UTILISANT LE FROID COMME ANTICOAGULANT

Publiée dans la *Presse Médicale*, 9 mars 1938.

La récolte du sang est faite dans un tube à centrifuger à fond rond de 25 cc. de capacité environ. M. SASSIER utilise une centrifugeuse Coupry dont les porte-tubes d'assez grandes dimensions peuvent recevoir des intermédiaires en aluminium. L'espace entre les parois du tube et celles de l'intermédiaire est garni d'eau dont on obtient la congélation par le séjour dans un mélange de glace et de sel contenu dans une petite glacière portative. Le tube à centrifuger est disposé dans l'intermédiaire. Au bout d'un temps assez court, l'eau contenue dans le porte-tube se congèle et l'intermédiaire se trouve entouré d'un manchon de glace. Le tube à centrifuger est alors suffisamment refroidi, et l'on peut sans crainte de coagulation y recevoir 15 à 20 cc. de sang; il est alors replacé dans l'intermédiaire, et on centrifuge pendant 5 à 10 minutes à 4.000 tours.

Le plasma est ensuite immédiatement décanté et soumis à l'analyse (5 cc.) comme précédemment. Toutefois, la fibrine étant pure, il est inutile de la calciner et on évite ainsi 2 pesées (tare de la capsule, poids des cendres).

Si les opérations sont menées assez rapidement le sang n'a ni le temps de se congeler (ce qui provoquerait l'hémolyse), ni le temps de se coaguler. En général la température du sang avant la centrifugation est d'environ 2 à 3°, après la centrifugation elle varie entre 11 et 15°.

Les chiffres obtenus avec cette méthode ne souffrent que des écarts de 1 pour 100. Ils sont légèrement supérieurs, d'une dizaine de centigrammes en moyenne, aux chiffres correspondants obtenus avec la méthode à l'oxalate de potassium.

Ajoutons que l'issue a été constamment fatale. Toutefois les trois malades les plus récents sont encore en traitement.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mir... J., homme de 42 ans; sans antécédents de rhumatisme articulaire aigu. Porteur d'une insuffisance aortique.

Il présente en 1936, à la suite d'une grippe saisonnière, un peu de dyspnée, de l'asthénie, et s'aperçoit que sa température s'élève le soir vers 38°. L'examen retrouve l'insuffisance aortique aggravée d'un rythme de galop et une *grosse rate*. La température est irrégulière, oscillante, variant de 37° à 38°5, interminable.

Examen de sang. Hématies 4.500.000; leucocytes 11.000; poly neutro 78 %. *Fibrine* 6 gr. 80 (alors que la température était à 38°6), Trois hémocultures sont restées négatives.

Le malade est décédé ultérieurement à son domicile.

OBSERVATION II

Ha... M., femme de 31 ans; présente une insuffisance mitrale d'origine rhumatismale.

En 1938 apparaissent des douleurs erratiques des membres inférieurs et supérieurs, avec asthénie et anorexie. Puis survient de l'œdème des mains avec des éléments purpuriques sur les doigts, du *purpura* du creux sus-claviculaire, du visage dans la région de

LES TECHNIQUES ACTUELLES DU DOSAGE DU FIBRINOGENE SANGUIN

Nous allons exposer en détail les techniques employées par LIAN et ses élèves. Elles ont été précisées par M. SASSIER, directeur du laboratoire central de chimie de l'hôpital Tenon.

Elles sont au nombre de trois : la première utilise comme anticoagulant l'*oxalate de potassium*, elle dérive de celle des Américains FORSTER et WIPPLE ; la seconde, méthode *au froid*, a été créée par M. SASSIER, c'est la meilleure ; quant à la troisième, elle dérive de celle de GUILLAUMIN qui s'est lui-même inspiré des travaux de GRAM.

1° TECHNIQUE A L'OXALATE DE POTASSIUM

Publiée dans les B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux
24 avril 1936

15 cc. de sang sont recueillis sur 0 gr. 03 d'*oxalate neutre de potassium* finement pulvérisé. Après centrifugation on prélève exactement 5 cc. de plasma que l'on fait tomber dans un vase à précipiter contenant 100 cc. de la solution coagulante suivante : chlorure de sodium 8 ; chlorure de calcium 1,25 ; eau distillée 1.000 cc.

RESULTATS CHEZ LES SUJETS NORMAUX

Suivant les auteurs, le taux moyen de la fibrinémie chez les sujets sains varie entre 2 et 5 grammes. Ces divergences tiennent sans doute aux imperfections et inégalités des méthodes de dosage.

Citons l'opinion de BEZANÇON et ses collaborateurs: pour eux la normale oscille entre 3 et 4 grammes par litre, ils considèrent déjà comme élevé un chiffre de 4 gr. 20.

LIAN et ses élèves, avec les techniques de SASSIER, ont longtemps considéré que le taux normal était compris assez étroitement entre 4 et 5 grammes, le sujet étant à jeun. Toutefois, au cours de leurs recherches sur les affections hépatobiliaires ils ont constaté souvent chez des sujets normaux des chiffres inférieurs à 4 grammes, et ont été amenés à fixer la limite inférieure à 3 gr. 50.

Nous nous arrêterons donc aux chiffres de 3 gr. 50 à 5 grammes par litre de plasma chez un sujet à jeun.

PREMIERE PARTIE

RESULTATS DANS L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE TYPE JACCOUD-OSLER

Nous réunissons ici 14 observations d'endocardite maligne lente, prises dans le service de M. le Professeur LIAN à l'hôpital Tenon de 1936 à 1943, les trois derniers malades ont été personnellement suivis par nous.

Le diagnostic paraît certain dans tous les cas :

- Dans quelques cas, il a été confirmé par l'autopsie ;
- Dans quelques autres ont était en présence d'un état fébrile prolongé chez un cardiaque valvulaire avec une hémoculture positive ;
- Dans quelques autres cas enfin, l'hémoculture est restée négative, cependant le diagnostic ne fait pas de doute en raison de l'apparition, à côté des deux signes majeurs : cardiopathie valvulaire + état fébrile prolongé, de manifestations caractéristiques telles que nodosités d'Osler, splénomégalie douloureuse, purpura, embolies, etc.

3^e METHODE AVEC LE CITRATE DE SOUDE COMME ANTICOAGULANT

20 cc. de sang sont recueillis dans un tube à centrifuger gradué en dixièmes de centimètres cubes, et contenant exactement 1 cc. d'une solution de citrate de soude à 0,25 m :

Citrate de soude à 5,5 H ² O	9
Eau distillée q s p.	100 cc. .

On mélange à plusieurs reprises par retournement. On centrifuge ensuite de façon à séparer complètement le plasma des globules. On note alors le volume V du plasma citraté. On prélève exactement 5 cc. du plasma citraté que l'on fait tomber dans 50 cc. d'une solution anticoagulante de chlorure de calcium :

Chlorure de calcium 6. H ² O	0 gr. 55
Chlorure de sodium.	8
Eau distillée q s p.	1.000 cc.

On laisse coaguler pendant 3 heures à la température du laboratoire, ou une heure à l'étuve à 37°. Le coagulum de fibrine est alors recueilli, lavé et séché de la même façon que précédemment. On ne fait pas de cendres, le plasma citraté ne donnant pas de précipité de citrate de calcium par addition de la solution coagulante calcique.

Soit p le poids de fibrine trouvé, pour un litre de plasma la quantité de fibrine sera :

$$x = \frac{p \times 1.000 \times V}{(V-1) \times 5}$$

**

OBSERVATION VIII

Pruv... S., femme de 35 ans (janvier 1942). Insuffisance aortique d'origine inconnue.

Arrive avec *splénomégalie douloureuse*, douleurs articulaires fugaces; anorexie.

On constate des *nodules* sur l'avant-bras gauche, de l'hippocratisme digital.

Température modérée et relativement régulière entre 37°5 et 38°, sauf dans la dernière semaine.

Hémoculture positive, hématurie microscopique.

Examen de sang: hématies 3.100.000; leucocytes 7.400; poly neutro 74 %. *Fibrine* 3,50 et 4,90.

OBSERVATION IX

Hoff... G., homme de 42 ans (août 1942). Rétrécissement mitral. Rentre d'une usine d'Allemagne pour asthénie, dyspnée d'effort, céphalée. Début de la maladie il y a un mois. Antécédents: mastoïdectomie; appendicectomie. Cœur: maladie mitrale avec souffle systolique piaulant.

Splénomégalie; température au début avec rémittences très accusées 36°8-40°2 avec frissons intenses, claquement de dents et froid suivis d'un stade de chaleur avec sueurs profuses. La recherche des *hématozoaires* du paludisme dans le sang est négative (août 1942).

La température persiste et devient extrêmement irrégulière, hachée avec des périodes ondulantes assez régulières suivies de phases hec-
tiques ou à grandes oscillations.

Examen de sang: anémie intense à 2.900.000; leucocytes

OBSERVATION IV

Fa... R., homme de 35 ans, porteur d'une arythmie complète survenue sur un rétrécissement mitral antérieur.

Antécédent: il y a quelques mois, bronchite avec expectoration sanglante; furonculose.

Entre à l'hôpital en 39 pour douleur hépatique brusque et fièvre. On constate une légère hépatomégalie, mais surtout *une grosse rate*. Le *type ondulant* de la température fait suspecter une mélitococcie, mais l'intradermo réaction à la mélitine est négative.

Il apparaît bientôt des *nodosités douloureuses* sur les doigts; puis une hémianopsie droite passagère, quelques jours après une cécité totale brusque également transitoire (quelques minutes). Trois hémocultures sont négatives. La température devient irrégulière, déchiquetée, oscillant autour de 38°5 avec des crochets à 39° et 40°.

Examen du sang: hématies 3.700.000; leucocytes 9.600; poly neutro 70 %. Fibrine 6,82 (température 38°).

OBSERVATION V

Helek... E.; femme de 27 ans; rhumatisme articulaire aigu à 12 et à 15 ans qui a laissé une *insuffisance aortique*.

Début, il y a un an, par des palpitations, douleurs précordiales à l'effort à type de piqûre et tachycardie à 100.

En septembre 1938 apparaît une première tuméfaction douloureuse du gros orteil avec élévation thermique capricieuse le soir, frissonnements; appétit irrégulier.

Elle arrive à l'hôpital en février 39 avec une efflorescence de *nodosités* douloureuses apparaissant au niveau des orteils, de la

plante des pieds, des doigts, de l'épaule et des joues survenant à raison de 3 à 5 éléments à la fois presque chaque jour du mois, accompagnées d'arthralgies légères surtout au genou droit.

On constate une splénomégalie modérée, une température relativement peu élevée à 38°-38°5. Aussitôt l'examen des urines montre une hématurie microscopique, *l'hémoculture est positive* (strepto viridans très net, bien qu'il ne pousse qu'après un délai de 10 jours).

Examen de sang: hématies 3.800.000; leucocytes 6.600; poly neutro 70 %.

3 dosages de *fibrine* en février, mars et avril 1939 donnent les chiffres suivants:

5,92 — 4,21 — 3,96.

On note de plus l'absence de pulsations à la tibiale postérieure gauche.

Les poussées de nodosités sont nombreuses. Toutefois à la fin il se manifeste une amélioration clinique considérable avec apyrexie presque complète et deux hémocultures sont alors négatives; mais le malade meurt brusquement.

OBSERVATION VI

Huch... P., homme de 39 ans (1941). Rétrécissement mitral d'origine indéterminée. A présenté dans les années précédentes une embolie de l'artère humérale gauche avec tension artérielle nulle, absence d'oscillation au bras gauche.

Il entre avec des douleurs des pieds et des jambes, de l'asthénie, une température très irrégulière avec des crochets à 39° et 40°, résistant à tout traitement.

Décembre 1940: Etat général amélioré sur le dernier examen, sauf léger œdème vespéral. Des examens radiologique et électrocardiographique montrent des images et tracés normaux. Pas d'insuffisance cardiaque.

En 1941: troisième accouchement également bien supporté.

En juillet 1942: *fausse couche provoquée* suivie de frisson, température à 39°8, hémorragie; curetage. La fièvre ne cède qu'après administration de doses massives de 2090. La malade sort peu après, mais une quinzaine de jours après survient une *fièvre anormale* et inexpliquée qui incite à faire une *hémoculture* (négative) et un dosage de la *fribinémie* qui est normale à 4,70. Examen de sang: anémie à 3.100.000.

Dès ce moment on est sur la voie du diagnostic, le 2090 n'agit plus sur la fièvre. La malade quitte l'hôpital avec des températures vespérales variant de 37°5 à 38°5.

En octobre 1942: la malade rentre pour une douleur brutale survenue dans la région splénique avec crochet thermique à 39°6; dyspnée d'effort intense; frissonnements continuels. Les signes cardiaques sont inchangés; le foie est légèrement hypertrophié, la rate grosse 12 cm×9 cm, température 37°5-39°5. L'anémie déjà notée s'aggrave, passant de 3.100.000 à 2.800.000 avec une leucocytose à 10.000. 4 *hémocultures* pratiquées en octobre et novembre sont encore négatives; de nombreux examens d'urine ne montrent jamais d'hématurie microscopique: la *fibrinémie* en novembre est toujours normale à 4,85.

En décembre: la dyspnée augmente, le foie devient très volumineux; il apparaît des râles à la base gauche, de l'œdème important des membres inférieurs, de la bouffissure du visage. La malade meurt le 31 décembre 1942.

l'œil; le signe du lacet est positif; il existe une *grosse rate douloureuse*.

La température d'abord modérée à 37°2-38°5 prend un type à grandes oscillations, 37° à 39°, avec tachycardie permanente vers 120; le souffle d'insuffisance mitrale devient piaulant, il apparaît un galop, un dédoublement du 2° bruit. Les hémocultures d'abord négatives, deviennent *positives*.

Examen de sang: hématies 3.200.000; leucocytes 13.000; poly neutro 75 %. *Fibrine* 4,57 (température 39°). Décédée ultérieurement à son domicile.

OBSERVATION III

Nich... G., homme de 31 ans. Vieille insuffisance mitrale rhumatismale. Amené à l'hôpital pour crise comitiale dans un état subcomateux, avec fièvre irrégulière à 37°5-39°. L'état s'améliore rapidement, mais les crises convulsives réapparaissent avec céphalée, puis surdité et troubles mentaux, délire, excitation; à la ponction lombaire: liquide rosé.

Puis surviennent des hémorragies rétinienne, une *splénomégalie douloureuse brusque*, des troubles digestifs; l'examen d'urine décèle une hématurie microscopique avec pyurie et cylindrurie; *hémoculture positive* le 3 avril 1938. Enfin apparaissent quelques taches purpuriques de l'aisselle, une ecchymose de la face dorsale du pied droit.

Examen de sang: hématies 3.000.000 à 1.980.000, leucocytes 12 à 17.000; poly neutro 58 à 70 %. La température d'abord à grandes oscillations s'abaisse ensuite et devient régulière à 37°-38°. *Fibrinémie* octobre 38: 4,24 (38°). Evolution: élévation de l'azotémie, oligurie; crises convulsives subintrantes; décédé janvier 39 dans la cachexie et les escarres.

9.800; poly neutro 90 %. *Fibrine* 4,65 (température à 39°).
10 *hémocultures négatives*.

Décédé à son domicile.

OBSERVATION X

Barn..., femme de 51 ans (décembre 1940). Insuffisance aortique. Depuis un an, épistaxis répétées dont une nécessite un tamponnement; métrorragies, gingivorragies. Hospitalisée une première fois en 1940 où l'on constate du purpura des membres inférieurs et de l'œdème; une *très grosse rate* (longueur totale 22 cm; partie abdominale 14 cm×12 cm); hippocratisme digital; décoloration des conjonctives; signe du lacet positif; temps de saignement: 6 minutes.

Un premier dosage de la *fibrine* effectué en décembre 1940 donne le chiffre de 4,04 (température 37 à 38°5). L'examen d'urine révèle une hématurie microscopique, une *hémoculture* en fin décembre 1940 est *négative*; la malade sort.

Deux mois après, en février 1941, la malade revient pour dyspnée progressive apparue il y a un mois, avec amaigrissement régulier.

On constate des signes de congestion pulmonaire avec souffle tubaire et expectoration purulente — et surtout une *éruption* au niveau des membres supérieurs, de la partie supérieure du thorax et de la face: placards où se mêlent des macules rouges dont certaines plus étendues sont décolorées au centre; des papules infiltrées et quelques petites vésicules.

Le cœur semble avoir fléchi: bruits du cœur assourdis; quelques extrasystoles; double souffle maximum à la pointe; œdème des membres inférieurs; TA 14/4.

On retrouve une *splénomégalie considérable*; un signe du lacet net; avec temps de saignement: 6 minutes.

La température est oscillante à 37-39°.

Examen de sang: hématies 3.000.000; leucocytes 9.000; poly neutro 65 %; la *fibrinémie* est toujours normale à 4,74.

En mars apparaît une *nodosité* sur l'index gauche.

La température prend une allure extrêmement irrégulière, souvent à grandes oscillations 36°5 à 39 ou 40°.

Deux hémocultures sont encore négatives.

En avril 1941 enfin, une dernière hémoculture est toujours négative. La malade meurt.

OBSERVATION XI

Rob... G., femme (1936 à décembre 1942).

Rhumatisme articulaire aigu à 16 et 18 ans.

En 1925, accouche d'un premier enfant, mort-né (circulaire du cordon).

En 1936, on diagnostique insuffisance mitral + insuffisance aortique avec tachycardie.

En 1937: un deuxième accouchement se passe bien.

En novembre 1937: opérée d'un abcès du sein, supporte très bien l'anesthésie générale; mêmes signes cardiaques; pas de signes d'insuffisance cardiaque.

Avril 1938: avortement thérapeutique.

Juin 1938: asthénie, dyspnée, tachycardie; mêmes signes d'auscultation, légère défaillance cardiaque avec œdème malléolaire le soir; gros foie douloureux.

Examen de sang: hématies 2.900.000; leucocytes 11.000; poly neutro. 74 %; fibrine 4,76 (température 39°).

Hémoculture positive en novembre 1941.

Malade décédé à son domicile.

OBSERVATION VII

Seri... A., homme de 29 ans (juin 1941), RAA à 22 ans; en 1939 aurait déjà présenté 5 à 6 panaris, sans atteinte appréciable de l'état général, sauf une légère asthénie.

En juin 1941, il entre avec des signes d'insuffisance aortique et insuffisance mitrale, gros foie, *splénomégalie considérable*; *purpura* des membres inférieurs et *panaris*. La température présente de grandes oscillations entre 37° et 40°; l'état général décline très rapidement.

L'anémie intense et progressive atteint rapidement 950.000 avec une leucocytose autour de 11.000 et polynucléose nette à 80-90 % et quelques hématies nucléées.

L'hémoculture d'abord négative à 2 reprises, devient *positive*.

L'examen des urines révèle une hématurie microscopique. La *fibrinémie* est à 5 grammes.

Vérification nécropsique:

Cœur: adhérences pleuropéricardiques et entre les 2 feuillets du péricarde;

Quelques *végétations* sur les valvules sigmoïdes et les piliers du ventricule gauche; très nombreuses sur l'orifice mitral qui est entièrement déformé.

Rate énorme pesant 960 grammes, avec un petit infarctus sur le bord droit.

Dégénérescence graisseuse du foie. Reins normaux.

OBSERVATION XII

Laum... P., homme de 36 ans (novembre 1942).

Retrécissement aortique diagnostiqué en 1926, n'occasionnant alors qu'une légère dyspnée. Jamais de rhumatisme articulaire aigu.

Depuis 3 mois, asthénie, sueurs profuses, augmentation de la dyspnée.

Malade pâle, aux artères battantes et souples; cœur régulier (98 pulsations par minute); souffle systolique au foyer aortique propagé au bord droit du sternum, à toute l'aire cardiaque et dans le dos; battements visibles de la pointe; par instants bruits râpeux au 4^e espace intercostal gauche à cheval sur les deux bruits;

Gros foie sensible; pas d'œdèmes. Tension artérielle 16 ½ /5.

Diagnostic: retrécissement + insuffisance aortiques.

Examen de sang: 3.045.000 hématies; 8.800 leucocytes; poly neutro 79 %.

Hémoculture négative. *Fibrine* 5,92 (température 38°8).

Evolution: température oscillante autour de 38 et 39°, sueurs nocturnes; douleurs musculaires; *hématurie microscopique*; *hémoculture positive en janvier 1943* (malade en traitement).

OBSERVATION XIII

Alex... L., homme de 47 ans (décembre 1942).

Début en septembre 1942: lumbago; température à grandes oscillations (39°); insomnie, fatigue, amaigrissement; on pense au paludisme (Salonique 1917).

Antécédent: en 1916, anévrysme artério-veineux du paquet jugulo-carotidien droit bien supporté.

A son entrée en décembre 1942: pâleur, asthénie, dyspnée.

Cœur: double souffle, dont le systolique est piaulant.

Au cou: on voit les battements de l'anévrysme; à l'auscultation, souffle continu à renforcement systolique; thrill.

Gros foie; *grosse rate*; œdème malléolaire; pollakiurie.

Récemment (janvier 43), il apparaît une *nodosité* érythémateuse sur la phalangine du pouce gauche (face dorsale); quelques taches purpuriques disséminées sur l'abdomen; un examen d'urine a révélé un hématurie microscopique discrète.

2 hémocultures négatives en décembre 1942 et janvier 1943.
Fibrine 4,40.

La courbe thermique est très irrégulière: 37°5 à 39°.

Examen de sang: hématies 1.870.000; leucocytes 11.000;
poly neutro 88 %.

OBSERVATION XIV

Co... R., jeune fille de 17 ans (décembre 1942).

Maladie de Roger, diagnostiquée à l'âge de 2 ans.

Depuis 3 mois, dyspnée, *douleurs* dans l'épaule et le bras gauche et le cou.

Actuellement: gros souffle systolique maximum derrière le sternum, au niveau des 3^e et 4^e espaces intercostaux, *propagé* transversalement à gauche et surtout à droite.

Tachycardie à 112; tension artérielle 11/6; *grosse rate*; température 37° à 39°; hémoculture (8 décembre) négative.

Le 7 janvier 1942, matité de la base gauche, frottement pleural, petit *épanchement* visible à l'écran. Pas d'hématurie microscopique.

Examen de sang: Hématies 3.800.000; leucocytes 6.600; poly neutro 70 %; fibrine 6 gr. (température 38°5).

Hémocultures: 8-1-43, négative.

20-1-43, positive.

*
**

Commentons ces résultats:

1° LES CHIFFRES DE FIBRINE:

Sur les 14 observations que nous venons de rapporter nous trouvons:

— 10 *fibrinémies normales* avec les taux suivants: 4,57 — 4,24 — 4,21 — 4,76 — 5 — 3,5 — 4,65 — 4,04 et 4,74 — 4,85 — 4,40 dans les observations n° 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13.

— 4 *fibrinémies* seulement légèrement supérieures à la normale: 6,80 — 6,82 — 5,92 — 6 dans les observations 1, 4, 12, 14.

On peut en déduire d'emblée que dans l'endocardite maligne lente le taux du fibrinogène sanguin est presque toujours normal, rarement légèrement élevé, n'ayant jamais atteint 7 grammes dans nos observations.

2° LES RAPPORTS DE LA FIBRINÉMIE AVEC LA FIÈVRE:

Dans la plupart des cas, ces fibrinémies normales ou subnormales contrastent avec des courbes thermiques extrêmement élevées, bien que la température varie beaucoup

d'un jour à l'autre. Si, en effet, les prises de sang n'ont pas été effectuées avec le même souci de la recherche de l'acmé thermique journalier comme on le fait pour les hémocultures, il faut remarquer, et nos observations le mentionnent dans plusieurs cas, que ces prises de sang, généralement effectuées dans la soirée, coïncident souvent avec des poussées thermiques vespérales atteignant souvent 39°, parfois 40°.

Il est même assez curieux de noter que parmi les 4 chiffres un peu élevés que nous avons relevé, 3 coïncident avec une température relativement modérée lors de la prise de sang (obs. 1: température à 38°6; obs. 4: température à 38°; obs. 14: température à 38°5).

Ces quelques remarques montrent bien *l'indifférence du taux de la fibrinémie vis-à-vis des oscillations thermiques de la maladie de Jaccoud-Osler.*

3° RAPPORTS AVEC LA LEUCOCYTOSE:

Dans l'endocardite lente on sait qu'il existe le plus souvent une leucocytose faible avec polynucléose légère. Toutefois, et les observations n°s 1, 2, 3 et 6 en sont des exemples, on retrouve parfois des cas où l'augmentation du taux des globules blancs atteint un chiffre relativement élevé (10 à 15.000).

Par ailleurs, il semble de façon générale qu'il existerait un certain rapport entre l'élévation de la fibrinémie et le taux de la leucocytose. C'est ainsi que dans la pneumo-

nie où l'hyperfibrinémie est considérable, le plus souvent supérieure à 12 grammes, la leucocytose est également très importante. Au contraire dans la fièvre typhoïde où l'on constate une classique leucopénie, le taux du fibrinogène est toujours normal ou même relativement bas.

Dans l'endocardite maligne lente on ne retrouve pas ce parallélisme. En effet la fibrinémie est normale alors qu'on peut voir des leucocytoses assez fortes vers 15.000, ainsi: observ. 3: leucocytose 12 à 17.000; fibrine 4,74; observ. 2: leucocytose 13.000, fibrine 4,57; observ. 6: leucocytose 11.000, fibrine 4,76; observ. 11: leucocytose 11.000, fibrine 4,85.



Tels sont les résultats bruts: dans l'endocardite maligne lente:

Fibrinémie normale ou subnormale; aucun parallélisme avec la fièvre ni avec la leucocytose.

Ces faits peuvent-ils présenter un intérêt diagnostique?

Avant d'aborder ce chapitre, voyons ce qui se passe dans le rhumatisme articulaire aigu.

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Etudes de Bezançon et ses collaborateurs.

Au cours de leurs remarquables recherches sur le rhumatisme articulaire aigu, BEZANÇON, M.-P. WEILL et GUILLAUMIN ont fait une étude très poussée du sang des rhumatisants, notamment en ce qui concerne la fibrine. Leurs résultats pleins d'intérêt, sont restés valables.

Après avoir confirmé la vieille notion de *l'intensité de l'hyperinose* du rhumatisme articulaire aigu qui atteint souvent et même dépasse 10 grammes, ils retirent toute valeur diagnostique à ces chiffres en eux-mêmes. En effet, étudiant 11 cas d'arthopathies d'étiologie variée non rhumatismale, ils trouvent des chiffres élevés entre 6,30 et 9,60 dans six cas de rhumatisme gonococcique, 2 cas de goutte; une arthrite tuberculeuse, une hydarthrose hérédo syphilitique.

Cependant ils notent la *proportionnalité* existant entre

les manifestations aiguës articulaires et la fibrinémie: sur 14 observations qu'ils citent, les formes franches s'accompagnent d'un taux dépassant 9 grammes et atteignant jusqu'à 12 grammes; dans les formes légères le taux varie de 4,20 à 6,75 (rappelons que pour BEZANÇON la limite supérieure du taux normal est 4 gr.).

Ces auteurs insistent particulièrement sur la persistance de l'hyperinose au décours de la crise après la chute thermique et la regression des fluxions articulaires; ils suivent ainsi l'évolution dans 7 cas. Après des délais variant de quelques jours à 6 semaines ils retrouvent encore des fibrinémies de 4 gr. 40 et de 6 grammes et même deux cas avec 8 grammes et 8 gr. 20. D'autre part le retour de la fibrinémie à la normale est d'autant plus rapide que la crise a été plus légère.

En conséquence, ils conseillent de continuer à administrer par prudence le salicylate de soude tant que le taux de la fibrine n'est pas entièrement normal. Ils citent à ce propos le cas d'un malade chez lequel arthropathie et fièvre avaient entièrement regressé alors que la fibrine était encore à 9 gr. 24; ils continuent à donner le salicylate. Après trois semaines sans le moindre incident, la fibrine atteignait encore à 6 gr. 30; quelques jours après, le malade paraissant entièrement guéri, on interrompit la cure alors que le taux atteignait encore 5 gr. 90. Quarante-huit heures après les manifestations douloureuses réapparaissaient.

Tous ces faits remarquent-ils, sont une preuve de plus

de la très longue durée des crises de rhumatisme articulaire aigu, notion universellement reconnue actuellement.

Constatations de Lian et ses élèves.

Les recherches systématiques sur la fibrine poursuivies à l'hôpital Tenon sous la direction du Professeur LIAN, ont porté sur de nombreux cas de Rhumatisme articulaire aigu.

Elles confirment les conclusions de BEZANÇON, en les précisant.

Nous ne citerons ici, à titre d'exemple, que quelques-unes de leurs observations, très abrégées.

OBSERVATIONS DE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

		Température	Fibrine
N° 1	Rob... R. Homme 34 ans; pas d'atteinte cardiaque. Sang: Hématies 3.800.000; leucocytes 11.000; poly neutro 60 %	37°2-37°5 38°5	4,08 10,35
N° 2	Gac... P. Homme 25 ans; récidive. Pas d'atteinte cardiaque	37°5-38°	6,38
N° 3	Ret... M. Femme; récidive; assourdissement des bruits du cœur, dysnée d'effort; petit souffle d'insuffisance mitrale.	37°8	5,60
N° 4	Malf... L. Homme 26 ans; poly articulaire; pas d'atteinte cardiaque.	38°	9,40

		Température Fibrine	
N° 5	Chev... M., 51 ans; polyarticulaire; pas d'atteinte cardiaque	38°5-39°	9,30
N° 6	Siap... A.; polyarticulaire; pas d'atteinte cardiaque.	37°5	5,10
N° 7	Guer... M., 31 ans; récidence polyarticulaire; atteinte cardiaque antérieure.	39°	12,08
N° 8	Gup... R., 54 ans; polyarticulaire; pas d'atteinte cardiaque	38°	6,78
N° 9	Quen... S., 25 ans; polyarticulaire; pas d'atteinte cardiaque	39°	9,35
N° 10	Boc... G., 36 ans; polyarticulaire; pas d'atteinte cardiaque	37°5-38°2	9,23
N° 11	Gour... J., 34 ans; RAA pur.	38°	7,24
		37°	4,12
N° 12	Pay... M., Grosse atteinte polyarticulaire. Sang: hématies 3.850.000; leucocytes 12.800. Assourdissement des bruits du cœur	38°5	4
		39°	10,10
		37°2	7,34
N° 13	Mic... L., 45 ans. Polyarticulaire Pas d'atteinte cardiaque. Forte leucocytose entre 20 et 49.000. Hémoculture positive (streptocoque non viridans). Guérison	39°5	11,84
		38°	10,16
		37°5	6,66
N° 14	Blo... P. RAA pur	37°5	5
N° 15	Nic... Ch. RAA pur	37°8	5,25
N° 16	Gam... Y. Homme de 40 ans. Première crise à 8 ans; 2° à 30 ans : maladie mitrale+maladie aortique.		

En 1939 état infectieux avec quelques douleurs articulaires; dyspnée, gros foie douloureux; crachats hém-

phéiques avec crochet thermique à 39°. Amélioration par le salicylate.

Puis épanchement base gauche. Les signes cardiaques ne paraissent pas évoluer. Examen de sang: Anémie : 4 millions; leucocytes 12.400; poly neutro 75 %; urée 1,05. *Température* 38°5. *Fibrine* 7,98.

Hémocultures répétées négatives; cependant hématurie microscopique discrète.

Autopsie: Orifice mitral scléreux et rétréci; orifice aortique très déformé. Foie et rate cardiaques. Reins normaux.

Diagnostic: *pas d'endocardite infectieuse.*

CONCLUSIONS DE LIAN ET SES COLLABORATEURS SUR LA FIBRINÉMIE DANS LE R.A.A.

I. LE TAUX DE LA FIBRINÉMIE

A. *Dans les formes franches* l'hyperfibrinémie supérieure à 10 grammes est assez caractéristique, car elle ne se voit pas dans d'autres maladies, exception faite de la pneumonie et quelques cas exceptionnels de rhumatisme gonococcique (où elle ne dépasse habituellement pas 9 grammes).

Voir les observations 1, 7, 12, 13; fibrine 10,35 — 12,08 — 10,10 — 11,84 et 10,16.

B. *Dans les formes frustes* l'élévation de la fibrinémie est moins importante et moins caractéristique en général.

Si d'autre part, on rapporte le taux de la fibrinémie à

la fièvre, on peut dans les quelques cas cités précédemment opposer 2 groupes :

1. *Les cas où la température atteint ou dépasse 38°*, (observations 1, 4, 5, 7, 9, 10, 12 et 13) et où l'on constate que la fibrinémie est constamment supérieure à 8 grammes et habituellement très proche de 10 grammes ou supérieure à ce chiffre (10,35 — 9,40 — 9,30 — 12,08 — 9,35 — 9,23 — 10,10 — 11,84).

2. *Les cas où la température est inférieure à 38°*, dans lesquels la fibrinémie est en général inférieure à 8 grammes, souvent même beaucoup plus proche de 6 grammes et par là peu intéressante : (6,38 — 5,60 — 5,10 — 6,78 — 7,24 — 5 — 5,25), dans les observations n° 2, 3, 6, 8, 11, 14 et 15.

II. L'ÉVOLUTION DE LA FIBRINÉMIE.

A cet égard, les observations que nous citons ne portent malheureusement que sur 4 cas, les malades ayant dans la grande majorité des cas, quitté rapidement l'hôpital sur leur demande dès que la chute thermique et la disparition des douleurs les ont rassurés.

Si dans deux observations (n° 1 et 11), le taux de la fibrinémie est retombé à la normale en moins de 10 jours, il faut remarquer que ces deux formes étaient très frustes et peu intenses.

Dans les deux autres cas (n° 12 et 13) on assiste à l'ascension du taux de la fibrinémie parallèlement à celle

de la température, mais la diminution du taux de fibrine marque un certain retard sur la chute thermique: ainsi dans le n° 12 à la température de 37°2 correspondait encore une fibrinémie à 7 gr. 34 et dans le n° 13 avec une fièvre à 37°5 la fibrine atteignait encore à 6 gr. 66. Ces chiffres, pour isolés qu'ils soient, sont une confirmation des observations de BEZANÇON.

Rappelons à ce propos que cet auteur dans son travail en 1926 avait remarqué que la regression de l'*hyperleucocytose* bien connue du R.A.À. marquait également un retard sur la chute thermique et la disparition des phénomènes articulaires. De même un troisième stigmat sanguin de rhumatisme, *l'augmentation de la vitesse de sédimentation* globulaire, qui est surtout marquée s'il existe de l'anémie associée, persiste également longtemps après la fin clinique de la crise. (Gram; Ernstene).

Dans ces 3 tests de la maladie de Bouillaud, BEZANÇON considérait l'hyperfibrinémie comme le plus sensible et le plus tenace; viendrait ensuite l'accélération de la sédimentation sanguine; quant à l'hyperleucocytose elle lui paraît être le trouble le plus passager.

III. LA FIBRINÉMIE DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU AVEC COMPLICATIONS CARDIAQUES.

Si nous examinons les 16 cas de maladie de Bouillaud rapportés ci-dessus, nous remarquerons qu'ils rassemblent indifféremment:

— des R.A.A. sans atteinte cardiaque cliniquement appréciable;

— des cas avec atteinte cardiaque actuelle: assourdissement des bruits du cœur; allongement de l'espace P.R.;

— des cas avec atteinte cardiaque antérieure.

Malgré cette diversité des tableaux cliniqués, on relève une homogénéité remarquable dans les résultats du dosage de la fibrine. Par conséquent on peut en conclure que les variations du taux de la fibrinémie *ne sont pas fonction* de la présence ou de l'absence de complications cardiaques, mais sont liées au processus aigu de la maladie de Bouillaud.

De même, encore que dans certains cas les observations manquent de détails à ce point de vue, on a l'impression à leur lecture, qu'il n'y a pas non plus de parallélisme entre l'intensité des manifestations articulaires et celles de la fièvre ou de la fibrinémie.

L'impression d'ensemble qui se dégage des données recueillies à l'hôpital Tenon, est que la fibrinémie dans le rhumatisme articulaire aigu est grosso-modo parallèle à l'intensité de la fièvre, tout au moins au cours de la période d'état de la maladie; en effet l'augmentation de la fibrinémie est capable de persister un certain temps alors que la fièvre a complètement ou à peu près complètement disparu.

En d'autres termes *la fibrinémie est parallèle à la température* ou plus accentuée qu'elle.

Dans ces conditions on est amené à penser que chaque fois que la maladie de Bouillaud commande une localisation cardiaque aiguë, la fibrinémie sera élevée *si la température est notablement au-dessus de la normale*, qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas une localisation articulaire aiguë concomittante.

Ce détail est capital pour ce qui concerne l'application du dosage de la fibrinémie au diagnostic de l'endocardite maligne lente.

TROISIEME PARTIE

INTERET DU DOSAGE DU FIBRINOGENE SANGUIN POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE JACCOUD-OSLER

La fixité de la fibrinémie à un taux normal ou très voisin de la normale au cours de l'endocardite maligne lente représente une donnée positive dont il y a lieu de tenir compte.

Nul n'ignore, en effet, la *difficulté relative du diagnostic* de l'endocardite lente.

— Dans bien des cas, au début, la *fièvre* et la *notion de cardiopathie* résument pendant longtemps toute la maladie. S'il est vrai qu'aux périodes avancées son irrégularité, son allure déchiquetée, bizarre et ses grandes oscillations sont caractéristiques, il n'en reste pas moins qu'au début la température peut être assez régulière, modérée, parfois progressivement ascendante, simulant toutes les pyrexies possibles. Il est d'autre part classique de signaler le type *ondulant* qu'elle peut revêtir, qui, s'il s'adjoint une grosse rate

peut faire suspecter la fièvre de Malte: l'observation n° 4 en fait foi; la forme pseudo-palustre n'est pas rare non plus, qui jointe également à une splénomégalie peut inciter à rechercher dans le sang les hématozoaires du paludisme comme c'est le cas dans nos observations n° 9 et n° 11.

— Dans d'autres cas, c'est l'existence de *douleurs* diverses, myalgies erratiques et fugaces, comme aussi bien souvent de véritables douleurs articulaires parfois violentes, qui simulent en tous points le R.A.A.: on sait que ces douleurs sont dues à des embolies artériolaires qui entraînent des manifestations ischémiques dans des territoires trop limités pour qu'elles présentent une traduction cutanée caractéristique.

De ce fait il est bien difficile de rattacher les douleurs à leur véritable cause tant que le diagnostic de la maladie n'est pas posé.

— Enfin il existe des cas où les *hémocultures* sont *négatives* pendant longtemps, même pratiquées dans de bonnes conditions: sang prélevé en poussée thermique, l'acmé étant soigneusement recherché par la prise de la température toutes les 3 heures; prise de sang importante: 20 cc. pour 200 de milieu de culture; ensemencement sur des milieux riches: glucosé, milieu T; bouillon Martin, milieux au sang, etc., ensemencement en aéro et anaérobie; *hémoculture* gardée longtemps à l'étuve; repiquages répétés, même si l'aspect du bouillon paraît inchangé, etc., enfin répéter les *hémocultures*.

Dans ces conditions, l'hémoculture, d'après G. MAR-
CHAL, serait presque toujours positive. En réalité il n'en
est pas toujours ainsi. Parmi nos observations, plusieurs
n'ont pas reçu la confirmation du laboratoire, et nous pou-
vons même citer l'observation n° 9 où des hémocultures
répétées avec acharnement et effectuées avec toutes les pré-
cautions désirables sont restées négatives. Quand le malade
a succombé il avait été pratiqué plus de 10 hémocultures,
toutes négatives.

D'autre part, il faut bien remarquer qu'il est certains
milieux où il peut être difficile de répéter les hémocultures.

— Si les hémocultures négatives ne sont donc pas rares,
au moins au début de la maladie, nous savons actuelle-
ment que dans certains cas l'hémoculture positive n'établit
pas une certitude absolue.

MARQUÉZY et Mlle HUGUET ont signalé en 1925 des
cas de bactériémie transitoire chez des cardiaques avérés,
notamment au cours du post abortum. Ces auteurs relatent
un cas de véritable septicémie à streptococcus viridans et
relèvent 5 observations similaires dans la littérature. Dans
la même année Etienne MAY signalait un nouveau cas de
septicémie à streptocoque viridans chez une malade por-
teuse de lésion mitrale antérieure et qui a guéri entièrement.
Cet auteur insiste en passant sur la dualité qui est bien
établie en France entre rhumatisme cardiaque évolutif et
endocardite maligne lente, dualité qui fait encore l'objet
de discussions à l'étranger. En effet, pour certains auteurs

anglo-saxons et allemands il existerait tous les termes de passage entre le rhumatisme articulaire aigu pur, l'endocardite rhumatismale, et l'endocardite lente; ces affections n'étant à leur avis que des aspects divers d'une même infection à streptocoque.

A ce propos remarquons que dans notre observation n° 13 de rhumatisme aigu polyarticulaire sans atteinte cardiaque où l'on constate une hyperleucocytose considérable entre 20 et 40,000, une hémoculture a été positive et a montré un streptocoque non viridans. Ce cas qui a été bien étudié par M. FACQUET pourrait sembler un argument en faveur de l'étiologie streptococcique du R.A.A. si l'on ne savait que le R.A.A. peut, lui aussi, s'accompagner de bactériémie transitoire. DEBRÉ, en particulier, a trouvé dans certains cas de rhumatisme articulaire aigu des streptocoques dans le sang.

Ainsi, chez un cardiaque valvulaire présentant un mouvement fébrile, si l'on constate une hémoculture positive il ne s'agit pas nécessairement d'une endocardite maligne lente puisque exceptionnellement on peut trouver une hémoculture positive dans le R.A.A. et exceptionnellement également, un sujet porteur d'une cardiopathie valvulaire séquelle d'endocardite rhumatismale peut faire une septicémie à streptococcus viridans. Il faut donc pour faire un diagnostic certain d'endocardite lente que la maladie évolue déjà depuis plusieurs mois ou que l'hémoculture positive soit accompagnée d'un signe majeur en particulier des nodosités d'Osler.

Devant cette difficulté réelle du diagnostic de la maladie de Jaccoud-Osler, surtout du diagnostic précoce, le dosage du fibrinogène sanguin apparaît comme un élément de première valeur.

Il faut toutefois noter que la fibrinémie est normale dans d'autres maladies *fébriles* comme la fièvre typhoïde, mais le diagnostic avec l'endocardite lente ne se pose guère dans la pratique. Par ailleurs il faut avouer que nous ne connaissons pas le taux de la fibrinémie dans les diverses *septicémies* : staphylococcique, *streptococcique*, fièvre de Malte, paludisme, etc. En réalité c'est bien rarement avec ces diverses maladies que le diagnostic de maladie d'Osler se pose. Le plus souvent les deux données précises sont : — une cardiopathie ancienne rhumatismale — un état fébrile prolongé. C'est dire que les deux vrais diagnostics à discuter sont : l'*endocardite infectieuse lente* et une *manifestation aiguë de la maladie de Bouillaud*.

Il faut reconnaître la difficulté de ce diagnostic entre ces deux maladies si aucun des signes caractéristiques de l'une : nodosités d'Osler, embolies, splénomégalie douloureuse n'apparaît ; et si, dans l'autre, l'absence de douleurs articulaires persiste. Et l'on sait bien que la maladie de Bouillaud peut frapper d'emblée exclusivement le cœur sans qu'il y ait d'atteinte articulaire, et ce qui est moins rare, on sait que chez un sujet ayant déjà eu une atteinte de la maladie rhumatismale celle-ci peut récidiver en frappant le cœur sans toucher en même temps les articulations.

La diversité des tableaux cliniques que peuvent présenter les deux maladies, d'une part les formes infectieuses de la maladie de Bouillaud où les arthralgies sont extrêmement tardives, et les formes cardiaques fébriles où les douleurs articulaires peuvent même faire entièrement défaut — et d'autre part la longue indécision qui s'attache au diagnostic de l'endocardite maligne lente, font ressortir l'intérêt de l'*opposition* qui existe entre le taux de la fibrinémie dans les deux maladies.

En effet, nous l'avons vu, antithèse nette entre fibrinémie élevée du R.A.A. avec son évolution parallèle à celle de la température et à l'hyperleucocytose — et fibrinémie normale ou très légèrement élevée dans l'endocardite maligne lente, présentant une fixité remarquable et une indépendance totale vis-à-vis de la courbe thermique et de la leucocytose.

Ainsi l'on peut dire que chez un cardiaque valvulaire en présence d'un tableau clinique comportant une fièvre égale ou supérieure à 38° et susceptible de faire hésiter entre les diagnostics d'endocardite maligne lente et de poussée aiguë de la maladie de Bouillaud, la constatation d'une fibrinémie élevée supérieure à 8 grammes doit faire penser à la maladie de Bouillaud, alors qu'une fibrinémie normale ou légèrement élevée peut être un argument précieux en faveur de l'endocardite maligne lente.

CONCLUSIONS

1) *Historique:*

Bien que la notion de l' « hyperinose » de la pneumonie et du rhumatisme articulaire aigu remonte déjà au milieu du siècle dernier, l'intérêt du dosage de la fibrinémie fut longtemps méconnu. Si, en effet, des dosages dans diverses maladies furent effectués, surtout à l'étranger et d'une façon sporadique, en France il faut attendre BEZANÇON, M.-P. WEILL et GUILLAUMIN en 1926 pour voir une première étude systématique de la fibrinémie dans le rhumatisme articulaire aigu.

Le Professeur LIAN et ses collaborateurs ont repris cette étude sur une vaste échelle.

— En premier lieu ils confirment et précisent les données classiques de BEZANÇON concernant le R.A.A., et déterminent le taux de la fibrine au cours de nombreuses maladies aiguës et chroniques; ils montrent en particulier la grosse élévation du taux de la fibrinémie dans la *néphrose lipoïdique*, augmentation parallèle à celle des lipides et du cholestérol, contrastant avec la diminution de la sérine et de la globuline.

Puis ils étendent leurs recherches aux maladies hépatobiliaires, domaine où le dosage de la fibrinémie se révèle plein d'intérêt.

Ils démontrent en effet que l'*hypofibrinémie* est un *stigmate d'insuffisance hépatique* d'une grande sensibilité, dont l'évolution au cours des cirrhoses est pleine d'intérêt pronostique, et qui présente surtout une valeur diagnostique de premier plan pour différencier les ictères par hépatite des ictères par rétention où le taux est longtemps normal.

On peut dire que, grâce à ces auteurs, nous possédons à l'heure actuelle un nouveau procédé d'exploration fonctionnelle du foie digne de figurer à côté de la galactosurie provoquée de Noël Fiessinger, de la bilirubinémie, du dosage des protides du sérum et du rapport sérine-globuline; mieux encore, dans l'ictère *catarrhal* l'hypofibrinémie s'avère infiniment plus sensible que l'hyposérinémie.

Plus récemment enfin, les mêmes auteurs ont recherché systématiquement le taux de la fibrinémie dans l'*endocardite maligne lente*, type Jaccoud-Osler. Dans le présent travail, limité à ce sujet, nous nous sommes attachés à démontrer tout l'intérêt que cette analyse peut présenter dans certains cas pour un diagnostic précoce de cette redoutable maladie.

2) *Les techniques actuelles.* — LIAN et ses élèves utilisent les techniques si magistralement précisées par SASSIER.

A) Technique avec l'oxalate de potassium comme

anticoagulant, dérivée de celle des Américains FORSTER et WIPPLE, technique précise mais assez longue.

B) Technique au citrate de soude, tirée de celle de GUILLAUMIN, la plus pratique.

C) Enfin technique au froid, créée par SASSIER, pleine d'élégance et la plus exacte de toutes, mais limitée dans ses applications, le malade devant se trouver à proximité du laboratoire.

Avec ces procédés et à la suite d'un nombre considérable de dosages effectués à l'hôpital Tenon, on peut considérer à l'heure actuelle que les chiffres normaux de la fibrinémie s'étagent entre les limites de 3 gr. 50 et de 5 gr. par litre de plasma, le sujet étant à jeun.

3) Dans l'*endocardite maligne lente*, type Jaccoud-Osler, nous pouvons établir que le taux du fibrinogène sanguin est toujours *normal* entre 3 gr. 5 et 5 gr. ou dans de rares cas légèrement élevé, n'atteignant jamais dans nos observations 7 grammes; *indifférent* aux oscillations thermiques et sans aucun rapport avec les variations de la leucocytose sanguine.

4) Dans la *maladie de Bouillaud* au contraire il existe en général une *hyperfibrinémie*.

— Considérable et dépassant régulièrement 10 gr. dans les *formes franches*, elle peut dans les *formes frustes* n'être que peu élevée parfois normale.

— Elle ne présente de parallélisme réel *qu'avec la température*; elle n'est pas parallèle à l'intensité, à la présence ou à l'absence des phénomènes articulaires ou cardiaques.

— On peut d'autre part considérer que dans les cas où la fièvre atteint ou dépasse 38° les chiffres atteignent assez régulièrement 10 gr., en tous cas sont toujours supérieurs à 8 grammes; au contraire, au-dessous de 38° , son taux très variable, de la normale à 7 grammes environ perd tout intérêt.



Les données précitées sont susceptibles de s'appliquer au diagnostic de l'endocardite maligne lente avec la maladie de Bouillaud.

Certes, le dosage de la fibrine n'a qu'une importance relative lorsque la richesse de la symptomatologie impose le diagnostic de maladie de Jaccoud-Osler: cardiopathie valvulaire antérieure, fièvre élevée et persistante, nodosités d'Osler, splénomégalie, hémoculture positive au streptocoque viridans, etc.

Mais les cas ne sont pas rares où ce tableau est très incomplet et où le diagnostic reste hésitant. Chez un valvulaire fébrile sans douleurs articulaires on se demande avec angoisse s'il s'agit d'un réveil de la maladie de Bouillaud ou d'une endocardite maligne lente. C'est alors que le dosage de la fibrine est précieux.

Dans un cas de ce genre, la constatation d'une fibriné-

mie élevée supérieure à 8 grammes et à plus forte raison à 10 grammes, entraîne le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu; au contraire une fibrinémie normale ou peu élevée est un argument précieux en faveur de l'existence de la maladie de Jaccoud-Osler.

Vu:

Le Doyen,
BAUDOUIN

Vu:

Le Président de Thèse,
LIAN

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRAL. — Essai d'hématologie pathologique, 1843.
- ANDRAL et GAVARRET. — Recherches sur les modifications des proportions de quelques principes du sang: fibrine, globules, matériaux solides du sérum et eau, dans les maladies. — Extrait des *Annales de Chimie*, T. 75, novembre 1846.
- BEZANÇON, M.-P. WEILL et GUILLAUMIN. — Le sang dans le rhumatisme articulaire aigu. — *Annales de Médecine*, T. 19, février 1926, p. 202.
- BEZANÇON, Et. BERNARD, CELICE et JONNESCO. — Les formes infectieuses du rhumatisme articulaire aigu. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 27 mai 1927, p. 767.
- DULIÈRE. — Technique pour le dosage du fibrinogène dans le sang humain, et remarques sur le temps de coagulation du plasma. — *Bulletin de la Société de Chimie biologique*. T. 18, janvier 1936, n° 1, page 231.
- FAURE-BAULIEU et P. BARBÉ. — Rhumatisme articulaire aigu à forme d'endocardite infectieuse grave et arthropathie tardive. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 3 juin 1927.
- FORSTER et WIPPLE. — *American Journal of Physiology*. T. 58 (1921-22), p. 293.
- GAUTHIEREAU (Mlle G.). — Dosage pondéral de la fibrinémie, valeur sémiologique en particulier dans les affections hépatobiliaires. — Thèse de Paris 1937 (Degrange, éditeur).

- GRAM. — A new methode for determination of the fibrin percentage in blood and plasma. — *Journal of biological Chemistry*. Tome 49, décembre 1921.
- GRAM. — La vitesse de sédimentation des globules rouges. — Cité ds C. R. de la *Société de Biologie*. T. 84, 1921, p. 1045.
- HANOT. — Considérations générales sur le R. A. A. — *La Presse Médicale*, 2 juin 1884, p. 171.
- HANOT. — Sur les formes anormales du R. A. A. — *La Presse Médicale*, 2 décembre 1896, p. 649.
- HAYEM. — Sur l'application de l'examen anatomique du sang au diagnostic des maladies. — C. R. des séances à l'Académie des Sciences, 10 janvier 1881.
- HAYEM. — Du processus de la coagulation et de ses modifications dans les maladies. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 11 février 1881, p. 33.
- HAYEM. — Du diagnostic du rhumatisme au moyen de l'examen du sang. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 22 janvier 1886, p. 18.
- JAUBERT. — Bactériologie et immunothérapie des endocardites infectieuses. — *Journal de Médecine de Paris*, n° 38, p. 776, 22 septembre 1923.
- LIAN, SASSIER, FACQUET et FRUMUSAN. — Le dosage pondéral de la fibrinémie. Technique et valeur sémiologique. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 24 avril 1936, p. 598, 4 mai 1936.
- LIAN et FRUMUSAN. — Valeur sémiologique du dosage pondéral du fribinogène sanguin dans les affections hépatobiliaires. — *La Presse Médicale*, 9 mars 1938.
- LIAN, FACQUET, SASSIER et SCHAPIRA. — Le dosage pondéral du fribinogène sanguin dans les affections hépatobiliaires. Sa valeur clinique et ses rapports avec les variations des albumines du sang. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 16 juin 1939, p. 963.
- LIAN, FACQUET et LE BOZEC. — Intérêt du dosage du fibrino-

gène sanguin pour le diagnostic des endocardites rhumatismales et des endocardites malignes lentes. — *Archives des maladies du cœur*, mars-avril 1942.

MARCHAL et JAUBERT. — Etude bactériologique de l'endocardite infectieuse secondaire lente à streptocoques. — *La Presse Médicale*, 13 mars 1926, p. 324.

MARQUÉSY et Mlle S. HUGUET. — Septicémie à streptocoques viridans. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 20 mai 1936, p. 875.

MAY (Etienne). — Septicémie à streptocoques viridans chez une malade porteuse d'une lésion mitrale antérieure. Guérison spontanée. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1936, p. 1142.

SASSIER. — Emploi du froid pour retarder la coagulation du sang. Son application au dosage de la fibrine. — *Société de Biologie*, T. 125, 1937, p. 17.

Imprimé par R. FOULON
Paris (XIV^e)
